

EL525020486US

МКМ 7: А 61 К 38/17

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И
КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ
ДЕЙСТВИЕМ, ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ СПОСОБА.

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии, и может быть использовано для химиотерапевтического лечения онкологических больных, страдающих разными видами злокачественных новообразований.

Известны способы лечения рака с помощью химиопрепаратов. По механизму действия химиопрепараты подразделяют на алкилирующие, антиметаболиты, алкалоиды, антибиотики, гормоны, иммуномодуляторы и некоторые другие. В процессе лечения равными химиопрепаратами выявлены их достоинства и недостатки.

Благодаря сравнительно малым рабочим концентрациям широко используются химиопрепараты, действующие на ДНК. Алкилирование жизненно-необходимой молекулы ДНК приводит к невозможности правильного деления клеток и их последующей элиминации. Однако, алкилированию подвержена одновременно ДНК нормальных, не-раковых клеток. Для снижения токсичности по отношению к нор-мальным клеткам при использовании таких препаратов дополни-тельно применяются способы их адресной доставки в раковые клетки с помощью специфических лигандов, например альфа-фе-топротеина (АФП). АФП - это транспортный белок, способный дос-тавить связанное с ним вещество в клетки, имеющие соответству-ющие рецепторы. Таких рецепторов особенно много на активно пролиферирующих раковых клетках.

Известный способ предусматривает использование больших количеств АП, отличается большой длительностью и ограниченным объемом использования, так как условиями отбора больных для лечения данным способом являются отсутствие желтухи и асцита, неоперабельность, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Известен способ лечения злокачественных новообразований путем внутривенного введения комплексного препарата, содержащего АФП и конъюгат эстрон-доксорубин (Патент РФ N 2026688, кл. А 61 К 38/00, опубл. 20.01.95, Бюл. N 2). Для приготовления комплексного препарата используют не чистый АФП, а абсорбтивный материал, который после грубой очистки концентрируют до содержания АФП 100 мкг/мл и стерилизуют. Затем подвергают конъюгации противоопухолевый антибиотик-доксорубин с лигандом-эстроном в эквимоллярном соотношении. Непосредственно за 1-2 часа до внутривенного введения концентрат АФП в количестве 100 мл и 20 мг конъюгата смешивают и получают одну дозу препарата для одной инъекции (равовая доза АФП составляет 10 мг). Общий курс лечения составляет 6 инъекций (3 раза через день с интервалом в одну неделю).

Недостатком известного способа является использование высоких доз АТФ, а недостатком известного комплексного препарата является трудоемкая процедура получения тройного комплекса АТФ-эстрон-доксорубин и невозможность хранения данного препарата более 2-х часов.

Наиболее ближайшим к заявляемому способу- прототипом, яв-

Недостатками известного способа являются:

- Наиболее ближайшим к заявляемому комплексному препарату-прототипом, является набор для лечения первичного рака печени, включающий доксорубицин-эстрон в количестве 20-60 мг в пузырьках вместимостью 15 мл, липиодол ультрафлуид в двух ампулах по 10 мл, АФП в количестве 2-10 мг в пузырьках вместимостью 10 мл, физраствор объемом 15 мл в ампуле и 96%-этиловый спирт объемом 5 мл в ампуле (Патент РФ N 2065307, кл. А 61 К 38/17, опубл. 20.08.96, бюл. N 23).

- трудоемкость и длительность получения стерильного комплекса доксорубицин-эстрон и трудоемкость приготовления рабочего раствора данного препарата: его растворяют в 0,5-1,5 мл 96 % этилового спирта при нагревании до 70-76°C, полученный раст-

вор переводят в 10-15 мл предварительно подогретого липидод ультрафлюида, полученную суспензию охлаждают до 32-37°C и вводят в печеночную артерию под контролем рентгенотелевидения:

- высокие концентрации используемых в наборе препаратов;
- многокомпонентность набора.

Технической задачей группы изобретений является упрощение известного способа, уменьшение доз вводимых лекарственных средств и снижение стоимости лечения.

Поставленная задача достигается предлагаемым способом лечения злокачественных новообразований и комплексным препаратом, обладающим противоопухолевым действием, для осуществления данного способа.

Реализация способа лечения.

В зависимости от характера и тяжести заболевания больному на фоне инфузионно-детоксикационной терапии парентерально вводят комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и фармацевтически пригодный наполнитель один раз в сутки с интервалом в три дня, курсом 10 инфузионно-капельных вливаний.

Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, содержит следующие компоненты, в мг:

АФП	- 0,07 - 0,15
полиеновый антибиотик	- 4,2 - 7,0
наполнитель	- 3,5 - 5,0

В качестве полиенового антибиотика используют преимущественно амфотерицин В или нистатин.

В качестве наполнителя преимущественно используют сахара, например, глюкозу или синтетические полимеры, выбранные из группы полисахаридов, например, полиглюкин, реополиглюкин,

000545-05001

декстран.

Комплексный препарат получают следующим образом: АТЛ с чистотой не менее 98% растворяют в дистиллированной воде или физрастворе в количестве 0,07-0,15 мг/мл, добавляют полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг/мл, вводят наполнитель в количестве 3,5-5,0 мг/мл, тщательно перемешивают и выдерживают смесь в течение 10-12 часов при 18-25°C. Далее раствор стерилизуют фильтрацией, фасуют в ампулы или флаконы, вместимостью 1,2 или 3 мл и лиофильно высушивают. Массовое соотношение АТЛ к полиеновому антибиотику и наполнителю составляет 1: (60-100): (50-70).

Комплексный препарат (условное наименование Редуцин) представляет собой порошок желтого цвета, растворимый в воде, физрастворе, растворе глюкозы, и других растворителях (носителях), пригодных для внутривенного введения. Одна ампула с комплексным препаратом содержит: 0,07-0,15 мг АТЛ, 4,2-7,0 мг полиенового антибиотика и 3,5-5,0 мг соответствующего наполнителя. Для приготовления рабочего раствора содержимое ампулы растворяют в 2-3 мл стерильной воды и вводят в 200 мл флакон с носителем, пригодным для внутривенного введения.

Заявляемый способ заключается в введении больному нового комплексного химиопрепарата, обладающего противоопухолевой активностью, состоящего из векторной, специфической к раковым клеткам, части (АТЛ) и неспецифической части, содержащей цитотоксическое средство. В качестве последнего используют принципиально новое каналообразующее и поверхностно-активное вещество (ПАВ), а именно полиеновый антибиотик, например амфотерицин В или нистатин, которые ранее как противоопухолевое средство не использовались. Мишенью для действия нового препа-

Известно использование АФП в качестве вектора для адресной доставки в раковую клетку цитотоксических препаратов (см. например Патент РФ N 2071351, кл. А61 К 38/17, опубл. 10.01.97). Во всех известных случаях АФП связан с цитотоксической частью препарата ковалентной химической связью, а в выявляемом комплексном препарате АФП с ПАВ образуют нековалентный комплекс, одновременно обеспечивающий стабильность макромолекулы в процессе транспорта и функциональную независимость в процессе цитотоксического действия полиенового антибиотика. Действие выявляемого комплексного препарата основано на инициации физиологической редукции раковых клеток по механизму, сходному с процессом апоптоза. Естественное саморазрушение клеток опухоли под действием препарата, как правило, не приводит к интоксикации организма, эффект лечения проявляется быстро.

- больному парентерально и одновременно вводят комплексный препарат, содержащий АТФ в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и фармацевтически пригодный наполнитель курсом 10 введений (капельных инфузий) один раз в три дня, что позволяет упростить известный способ, снизить дозы вводимых препаратов и уменьшить стоимость лечения.

- препарат дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, а именно полиеновый антибиотик, преимущественно амфотерицин В или нистатин, в количестве 4,2-7,0 мг, что обеспечивает комплексу новый тип связи с векторной частью - нековалентную, и новый механизм взаимодействия с раковой клеткой - на мембраны субструктур раковой клетки (мембраны лизосом, ЭПР, митохондрий, ядер), что, в свою очередь, повышает эффективность лечения и снижает побочные осложнения;

В связи с тем, что в известных источниках информации аналогичного способа лечения злокачественных новообразований и комплексного препарата, обладающего противоопухолевым действием, не обнаружено, то можно сделать вывод о соответствии заявляемой группы изобретений критериям "новизна" и "изобретательский уровень".

Предлагаемым способом было пролечено 8 больных IV клинической группы с онкологическими заболеваниями, прогрессирующими после традиционных видов лечения. Полный или частичный клинический эффект получен у 6 больных из 8 (75%). Сроки ремиссии от 6 мес. до 1,5 лет. В большинстве случаев для получения четкого клинического эффекта было достаточно одного курса лечения.

Изобретения иллюстрируются следующими примерами конкрет-

Пример 1.

Пример 2. Комплексный препарат Редуцин получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 1 г АФП, 50 г амфотерицина В и 40 г полиглюкина. В результате получают препарат, содержащий в одной дозе: 0,1 мг АФП, 5,0 мг амфотерицина В и 4,0 мг полиглюкина.

Пример 4. Комплексный препарат получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 750 мг АФП, 60 г нистатина и 50 г глюкозы. В результате получают препарат, содержащий в разовой дозе: 0,075 мг АФП, 6,0 мг нистатина и 5,0 мг глюкозы.

Больная Л., 54 года, история болезни N 587, поступила в клинику 02.04.99 г. с диагнозом: центральный рак правого лег-

Данные обследования. Рентгенограмма органов грудной клетки: в легких с двух сторон множественные полиморфные тени метастазов размером от 0,5 до 2,5 см средней интенсивности с неровными контурами. Тень средостения смещена вправо и расширена. Правое легочное поле уменьшено в объеме, ниже 4 ребра интенсивное затемнение за счет жидкости в плевральной полости.

Далее провели лечение больной заявляемым способом: инфузионно вводили комплексный препарат Редуцин, содержащий 0,07 мг АТФ, 4,5 мг амфотерицина В, 5,0 мг глюкозы, один раз в три дня, курсом 10 инъекций. Состояние больной улучшилось и стало соответствовать удовлетворительному через неделю после завершения курса лечения. По данным рентгенологического обследования органов грудной клетки зарегистрированы благоприятные изменения в виде уменьшения числа метастазов в легких и ослабления интенсивности теней диссеминации. Жидкость в плевральной полости не определялась. Уменьшилась одышка при подъеме вверх и полностью исчез кашель. При лечении Редуцином наблюдались повышение температуры и озноб, которые купировались стандартными препаратами.

Большой М., 82 года, история болезни № 800, поступил в

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

[illegible]

- упростить способ лечения за счет одномоментного парентерального введения комплексного препарата, содержащего АФП и цитотоксическое ПАВ в оптимальном соотношении;

- повысить эффективность лечения за счет высокой специфичности препарата по отношению к растущим раковым клеткам и оптимального состава комплексного препарата, имеющего длительный срок хранения (два года);

Таким образом, в заявляемом способе лечения злокачественных новообразований реализуется два биологических механизма. Первый из них заключается в адресной доставке цитотоксического средства с помощью АП к опухолевым клеткам. Второй заключается в направленной деструкции опухолевых клеток из-за разрушения внутриклеточных структур, в частности, ЭПР и лизосом. При этом может происходить самопереваривание опухолевых клеток за счет содержащихся в лизосомах ферментов гидролиза по типу адресно индуцированного апоптоза. Направленная редукция гораздо меньше затрагивает клетки кроветворной, иммунной и других пос-

тоянно растущих систем, часто страдающих от применения стандартной противоопухолевой химиотерапии. Заявляемый комплексный препарат Редуцин отличается повышенной эффективностью противоопухолевого действия, малокомпонентностью, простотой получения, длительностью хранения.

Т00290-54958860

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения влокачественных новообразований, включающий введение альфа-фетопroteина, отличающийся тем, что альфа-фетопroteин вводят в составе комплексного препарата, дополнительно содержащего полиеновый антибиотик и наполнитель при соотношении 1: (60-100):(50-70), при этом препарат вводят парентерально, курсом 10 введений один раз в три дня.

2. Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, включающий альфа-фетопrotein, цитотоксическое средство и наполнитель, отличающийся тем, что в качестве цитотоксического средства он содержит полиеновый антибиотик, а в качестве наполнителя полисахарид или сахар при следующем количественном соотношении компонентов, в мг:

альфа-фетопроtein	- 0,07 - 0,15
полиеновый антибиотик	- 4,2 - 7,0
наполнитель	- 3,5 - 5,0

3. Комплексный препарат по п.2, отличающийся тем, что в качестве полусинтетического антибиотика он содержит амфотериин В или нистатин.

4. Комплексный препарат по п.2, отличающийся тем, что в качестве наполнителя он содержит полисахарид, выбранный из группы реополиглюкин, полиглюкин, декстран или сахар, преимущественно глюкозу.

Заявитель

В. Н. Пак

